ITEM 315 : LEUCÉMIE AIGUË

Leucémie aiguë = **hémopathie maligne** caractérisée par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de différenciation (= **blaste**) : rare = **4500 nouveaux cas/an en France en 2018.**
- **Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)** : surtout chez le sujet âgé (médiane = 70 ans), ↗ de la fréquence avec l'âge, 3500 cas/an.
- **Leucémie aiguë lymphoblastique ou lymphoïde (LAL)** : surtout chez l'enfant de moins de 15 ans (80 %, 1/3 des cancers pédiatriques) ou chez l'adulte > 50 ans, 1000 cas/an.
- Infiltration ≥ 20 % de blastes dans le sang ou dans la moelle osseuse.

FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

Inconnus dans la majorité des cas.
- **Chimiothérapie** (10 % des LAM) :
. **Agents alkylants** (melphalan, cyclophosphamide) : jusqu'à 5 ans après, souvent après une phase myélodysplasique.
. **Inhibiteur de topoisomérase II** (anthracyclines) : jusqu'à 2 ans après administration.
- **Acutisation d'un syndrome myéloprolifératif** (LMC, maladie de Vaquez, splénomégalie myéloïde, thrombocytémie essentielle plus rarement) ou d'un **syndrome myélodysplasique** : forme de mauvais pronostic.
LMC : transformation possible en LAL B 1/3 cas ou en LAM 2/3 cas, contrairement à la TE et Polyglobulie de Vaquez qui se transforment en LAM.
- Facteur génétique : **trisomie 21, maladie de Fanconi** (désordre héréditaire de la réparation de l'Adn avec aplasie médullaire et malformations congénitales), **syndrome de Li-Fraumeni (déficit de p53)**, **déficit immunitaire constitutionnel** (ataxie – télangiectasie).
- Facteur viral : **HTLV1** (leucémie-lymphome T du Japon et des Antilles), **EBV** (leucémie type Burkitt).
- LAM : . **Exposition aux radiations ionisantes** (radiothérapie ou expo professionnelle).
. **Toxique** : **hydrocarbure benzénique** (ancienne peinture de carrosserie, caoutchouc, pétrochimie, tabagisme).
- LAL : **Exposition à des toxiques** (pesticides et solvants).

CLASSIFICATION

LAM

Classification FAB

= Selon le type de blastes prédominants et le degré de différenciation, ancienne classification.
- LAM 0 = LA myéloblastique non différenciée.
- LAM 1 = LA myéloblastique sans maturation.
- LAM 2 = LA myéloblastique avec maturation.
- LAM 3 = LA à promyélocytes.
- LAM 4 = LA myélomonocytaire.
- LAM 5 = LA monoblastique.
- LAM 6 = érythroleucémie.
- LAM 7 = LA mégacaryocytaire.

Classification OMS (2016)

= Selon des éléments cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires :
- **LAM avec anomalie cytogénétique récurrente** (30 %, généralement de bon pronostic) : LA promyélocytaire avec t(15 ;17), LA myéloblastique avec t(8 ;21), LA myélomonocytaire avec inversion du chromosome 16, LA monoblastique avec anomalie du gène MLL (mauvais pronostic).
- **LAM avec dysplasie multi-lignée** (10-15 %, de pronostic péjoratif) : anomalies morphologiques des cellules myéloïdes en dehors des blastes.
- **LAM secondaire à une chimiothérapie** (10-15 %, de mauvais pronostic).
- **LAM d'autre type** (40-50 %) : classée selon la formulation FAB.

LAL

- **LAL type B** (85 %) ou de **type T** (10-15 %), avec plusieurs stades selon l'expression ou non de divers antigènes.
- **Anomalies cytogénétiques** associées (fort impact pronostique) : LAL avec chromosome Philadelphie t(9 ;22)…

DIAGNOSTIC

C

Insuffisance médullaire

- **Syndrome anémique** d'installation rapide, souvent mal tolérée.
- **Signe infectieux** (neutropénie) : **angine ulcéronécrotique**, **pneumopathie**, **cellulite périnéale** ou présentation moins spécifique (**fièvre résistant aux antibiotiques**, **sepsis grave**…)
- **Syndrome hémorragique cutané ou muqueux** (thrombopénie ± aggravée par une CIVD) : **purpura ++**, **hémorragie extériorisée.**
Tous ces signes d'appel justifient la réalisation d'une NFS.

Syndrome tumoral (prolifération des blastes)

- **ADP disséminées**, **splénomégalie** et **hépatomégalie, présence d'une masse médiastinale** : dans la LAL.

Localisation particulière

= D'emblée ou au cours de l'évolution (parfois sous forme de rechute isolée).
- **Méningite blastique** : **céphalées**, **paralysie de nerf périphérique** (surtout **crânien avec anesthésie de la houppe du menton**).
- **Douleur osseuse** (LAL de l'enfant) : prédominant aux diaphyses proximales, avec présence de bandes claires métaphysaires à la Rx.
- **Atteinte testiculaire** (LAL) : surtout chez l'enfant, principalement site de rechute.
- LAM monoblastique (LAM5) : . Cutané : **leucémide** (nodule violacé dermique).
. **Gingivite hypertrophique.**

Syndrome de leucostase

= Traduction clinique seulement si hyperleucocytose majeure **> 50 G/L** : LAM 4 ou 5 surtout.
- **Hypoxie réfractaire**, voire détresse respiratoire.
- **Troubles de conscience** jusqu'au coma, **convulsions.**

<table>
<tr><td rowspan="11">DIAGNOSTIC</td><td>NFS</td><td colspan="2">TOUJOURS ANORMALE, LA NFS EST L'EXAMEN D'ORIENTATION MAJEUR DU DIAGNOSTIC.
- Anémie quasi-constante : parfois sévère, normocytaire ou modérément macrocytaire (surtout LAM avec dysplasie multi-lignée), non régénérative.
- Thrombopénie : très fréquente, parfois < 10 G/L.
- Leucocyte (blastes confondus avec leucocytes) : de la leucopénie < 3 G/L à l'hyperleucocytose majeure > 100 G/L.
- Neutropénie < 1,5 G/L (fréquente), voire agranulocytose d'emblée.
- Blastes circulants au frottis : . ≥ 20 % de blastes dans le sang.
. Forme hyperleucocytaire : peuvent représenter la majorité des leucocytes.
. Forme leucopénique : absents ou très rares.
. Aspect morphologique variable, parfois d'identification difficile.</td></tr>
<tr><td rowspan="8">Myélogramme</td><td colspan="2">➝ Permet d'affirmer le diagnostic et de typer la leucémie.
Analysé par les cytologistes.</td></tr>
<tr><td>Morphologie</td><td>- Diagnostic : ≥ 20 % de blastes (jusqu'à 100 %).
- Moelle le plus souvent richement cellulaire, pauvre en mégacaryocytes.
- LA lymphoblastique : blastes de taille petite ou moyenne, cytoplasme peu abondant.
- LA myéloïde : blastes contenant souvent quelques granulations, parfois un ou plusieurs corps d'Auer (bâtonnets rouges azurophiles) intracytoplasmiques.</td></tr>
<tr><td>Cytochimie</td><td>= Activités enzymatiques spécifiques dans les blastes (MPO + = LAM).</td></tr>
<tr><td>Immuno-phénotypage des blastes</td><td>= Cytométrie de flux : recherche d'expressions antigéniques de différenciation membranaires ou intracytoplasmiques.
- Lignée : . Myéloïde : CD13+, CD33+.
. Lymphoïde : lignée B (CD19+, CD20+, CD79a+) ou lignée T (CD3+, CD5+).
- Stade de différenciation.
Examen indispensable pour le diagnostic et le classement des LAL et utile dans les quelques cas de LAM cytologiquement très indifférenciées.</td></tr>
<tr><td>Cytogénétique</td><td>= Conventionnelle et hybridation in situ fluorescente (FISH).
- Anomalie du caryotype dans 50 % des cas (anomalie de nombre ou de structure type délétion ou translocation) : classement des types de LA et pronostic.</td></tr>
<tr><td>Biologie moléculaire</td><td>= Mise en évidence de transcrits de fusion par PCR correspondant à des anomalies génétiques : pronostic et suivi de la maladie de la maladie résiduelle après traitement.
La recherche de mutations de certains gènes d'intérêt est indispensable pour le pronostic.</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Cryoconservation systématique de blastes et de matériel cellulaire dans une tumorothèque.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">PC</td><td>Bilan d'hémostase</td><td>= TP, TCA, D-Dimères, fibrinogène, complexes solubles ➝ indispensable = recherche d'une CIVD : baisse du TP, allongement du TCA, baisse du fibrinogène, augmentation D dimères.
- Souvent présente dans les LA promyélocytaires et les LA très hyperleucocytaires.
- A traiter en urgence : risque hémorragique majeur, surtout lors du début de chimiothérapie.</td></tr>
<tr><td>Bilan métabolique</td><td>= Recherche de syndrome de lyse cellulaire : ↗ LDH (proportionnelle au syndrome de lyse), hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie (complexification du calcium avec le phosphore), hyperphosphorémie, risque d'insuffisance rénale.
- Risque de troubles hydroélectrolytiques, accru au début de la chimiothérapie.
- Anomalie du bilan lipidique (cytolyse et/ou rétention) signe souvent des localisations spécifiques.</td></tr>
<tr><td>Ponction lombaire</td><td>- Recherche de localisation méningée et permet administration intrathécale de chimiothérapie.
- Systématique en cas de LAL, LA monoblastiques, LA hyperleucocytaires.
- Lecture par un cytologiste spécialisé.
- Transfusion plaquettaire souvent nécessaire avant le geste (objectif : au moins 50G/L de plaquettes pour la PL).</td></tr>
<tr><td>BOM</td><td>= Inutile, sauf si aspiration médullaire impossible évoquant une LA avec myélofibrose associée.</td></tr>
<tr><td>Bilan pré-thérapeutique</td><td>- TDM thoraco-abdomino-pelvien si LAL avec syndrome tumoral : évaluation de masse tumorale, recherche de masse médiastinale dans les LAL +++.
- Bilan cardiaque (ECG, ETT voire FEVG isotopique) avant anthracycline.
- Biologie standard : bilan hépatique complet, groupage sanguin étendu, RAI, β-hCG.
- Sérologie VIH, VHB, VHC, CMV, HTLV1, EBV.
- Groupage HLA (si éligible à la greffe) : du patient et de la fratrie.
- Prélèvement CECOS de sperme chez l'homme.</td></tr>
<tr><td>DD</td><td colspan="2">- Syndrome mononucléosique de l'adolescent (MNI) : asthénie profonde, poly-ADP, angine fébrile et hyperleucocytose constituée de lymphocytes basophiles à tous les stades de l'immunostimulation (≠ blastes leucémiques).
- Syndrome myélodysplasique : blastose médullaire et sanguine < 20 %.</td></tr>
</table>

FORMES CLINIQUES	LAM	**LAM 3 Promyélocytaire (LAP)**	= **Translocation (15 ;17)** : gène de fusion récepteur α de l'acide rétinoïque (**RARα**) + **PML.** - Présentation : généralement **pancytopénie**, peu de blastes périphériques, **corps d'Auer groupés en fagot** au myélogramme, **CIVD** très fréquemment associée. - Urgence thérapeutique : **acide tout-*trans*-rétinoïque (ATRA)** avec **chimiothérapie** ou **trioxyde d'arsenic** → de bon pronostic (80 % de survie sans rechute à 5 ans).
		LAM 5 monoblastique	- Très fréquemment **hyperleucocytaire.** - **Localisation extramédullaire** assez fréquente : **méningée**, **cutanée**, **gingivale.** - **Risque de leucostase.** - **Prophylaxie méningée** systématique.
		- **Sujet âgé > 60 ans** : fréquemment associé à des myélodysplasies et des anomalies caryotypiques complexes, généralement moins chimiosensibles. La tolérance au traitement intensif décroit avec l'âge. - **Post-chimio-radiothérapie** : de caryotype complexe, de mauvais pronostic.	
	LAL	**LAL à chromosome Philadelphie**	= LAL B avec **translocation t(9 ;22)** et gène **chimérique BCR-ABL** (identique ou quasi-identique à la LMC) : > 30 % des LAL de l'adulte et < 5 % des LAL de l'enfant. Traitement spécifique : inhibiteur de tyrosine kinase + chimiothérapie. - Traitement spécifique : **inhibiteur de tyrosine-kinase** + chimiothérapie.
		LA de type Burkitt	= **Phase leucémique** du lymphome de Burkitt. - Souvent associé à un **syndrome de lyse tumoral** majeur, avec risque vital si non traité. - Forme de bon pronostic (une fois le syndrome de lyse traité) chez l'enfant et pronostic qui s'améliore chez l'adulte grâce à de la chimiothérapie intensive.
ÉVOLUTION	- Mortelle spontanément en quelques semaines, essentiellement par complication hémorragique ou infectieuse. - **Traitement symptomatique seul** (transfusion, traitement des complications infectieuses) : prolonge nettement le délai de survie, proposé chez les patients > 75 ans chez qui la chimiothérapie n'est pas envisageable du fait de la toxicité.		
	Facteurs pronostiques	- Terrain : âge > 60 ans, comorbidité. - **Leucocytose** : de mauvais pronostic si élevée (le seuil variant suivant les formes). - Réponse au traitement initial : facteur majeur si rémission complète. - LAM : . Cytogénétique favorable : **translocation (15;17), translocation (8;21), inversion (16).** . Cytogénétique intermédiaire : caryotype normal. . Cytogénétique défavorable : caryotype complexe, **anomalie des chromosomes 5 et 7.** - LAL de l'enfant : . Bon pronostic : **hyperdiploïdie** (> 50 chromosomes), **certaines translocations.** . Mauvais pronostic : **hypodiploïdie** (< 45 chromosomes), **t(9 ;22)**. - LAL de l'adulte : pronostic globalement moins bon/t(9 ;22) retrouvée chez plus de 1/3 des adultes est de même pronostic que les autres LAL si le traitement associe ITK et chimiothérapie. - Importance de la corticosensibilité initiale dans les LAL (facteur pronostique) : moins de 1 G/L de blastes après une semaine de corticoïdes.	
TTT SPÉCIFIQUE	**Poly-chimiothérapie**	- LAM et LAL : **anthracycline** et **cytarabine (cytosine-arabinoside).** - LAL : **vincristine**, **asparaginase**, **méthotrexate** (IV, intrathécale), **corticothérapie.**	
	Radiothérapie	- **Irradiation neuro-méningée prophylactique** (LAL de l'adulte ou LAM 5) ou **curative.** - **Irradiation corporelle totale** : préparation aux greffes de cellules souches hématopoïétiques.	
	Greffe allogénique	= **Greffe de cellules souches hématopoïétiques** : effet curatif par réaction antileucémique du greffon. - Cellules prélevées chez : . Donneur sain HLA familial génotypiquement identique 10/10 (greffe géno-identique). . Donneur volontaire non familial HLA compatible 9/10 (greffe phéno-identique). . Greffe de sang de cordon placentaire compatible (chez enfant surtout). . Donneur intra familial HLA semi compatible (greffe haplo identique, chez adultes ++). - Préparation par **chimio et/ou radiothérapie** à visée cytotoxique. - Également un effet curatif propre du fait de la **réaction immunitaire antileucémique du greffon.** - Mortalité toxique élevée = **15 %** : ne peut être proposée aux sujets âgés.	
	Thérapie ciblée	**Acide tout *trans*-rétinoïque**	= ATRA : indiqué en cas de LAM 3 (promyélocytaire) : - En 1re intention, par voie orale, en association avec une chimiothérapie ou arsenic. - Risque d'**ATRA syndrome** = **syndrome d'activation leucocytaire** : **fièvre, hyperleucocytose, infiltrat pulmonaire, insuffisance rénale, rétention hydrosodée.**
		- **Inhibiteur de tyrosine-kinase** : en cas de LAL avec chromosome Philadelphie.	
	Conduite du traitement	**Phase d'induction**	- **Chimiothérapie intensive** sur **5 à 7 jours** entraînant une aplasie ≥ 2 à 3 semaines : rémission (blaste médullaire < 5 % et NFS normale), sans élimination totale des cellules leucémiques (souvent encore détectables en biologie moléculaire)**.** - **Prophylaxie neuro-méningée** en cas de LAL : **chimiothérapie intrathécale.**
		Phase de consolidation	= Réduction du nombre de cellules leucémiques résiduelles : **traitement intensif** (nécessitant de longs séjours à l'hôpital) par **chimiothérapie, autogreffe, allogreffe.** - Chez l'adulte (hors forme de bon pronostic) : souvent allogreffe en 1re rémission. - Chez l'enfant : attente d'une éventuelle rechute ou d'emblée si mauvais pronostic.

		Phase d'entretien		Pour les LAL et les LA promyélocytaires : **traitement oral** pendant environ **2 ans.**
	Résultat	- **Rémission complète** : PNN > 1 G/L, plaquettes > 100 G/L, sans blaste sanguin, **< 5 %** de blastes médullaires. - **Rémission prolongée** = **guérison** : absence de rechute **à 5 ans.** - **Rechute** : le plus souvent dans les 2 premières années de rémission, de mauvais pronostic.		
		LAL	Enfant	- **> 90 %** de rémission complète et **> 75 %** de guérison.
			Adulte	- **> 80 %** de rémission complète chez l'adulte jeune, plus faible chez le sujet âgé. - Seulement **25 à 50 %** de guérison (jusqu'à 50 % en cas d'allogreffe).
		LAM		- **> 70 %** de rémission complète (80 % avant 60 ans, 50 % au-delà) et **25-50 %** de rémission prolongée (50 % si allogreffe, < 25 % après 60 ans).